UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 7

A PROPOS DE L'IODE 131

Travail du Laboratoire de Physique Médicale et Pharmaceutique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux
et du Laboratoire des Radio-isotopes, Fondation Bergonié, Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 10 Novembre 1952

PAR

Jacqueline-Jeannine-Pierrette DEZOTEUX,
née CARRESSE

CHIRURGIEN DENTISTE

Née à Bordeaux (Gironde), le 23 Décembre 1925.

Examinateurs de la Thèse :

MM. BLANQUET, professeur ..... *Président*
PIFFAULT, professeur .....
TRAISSAC, agrégé ..... *Juges*
LACHAPÈLE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0008

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 7

A PROPOS DE L'IODE 131

Travail du Laboratoire de Physique Médicale et Pharmaceutique
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux
et du Laboratoire des Radio-isotopes, Fondation Bergonié, Bordeaux.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Lundi 10 Novembre 1952

PAR

Jacqueline-Jeannine-Pierrette DEZOTEUX, née CARRESSE

CHIRURGIEN DENTISTE

Née à Bordeaux (Gironde), le 23 Décembre 1925.

Examinateurs de la Thèse

MM. BLANQUET, professeur ..... *Président*
PIFFAULT, professeur .....
TRAISSAC, agrégé ..... *Juges*
LACHAPÈLE, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales),
BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY / F.-J.TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / N...
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	R. GOLSE
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Hygiène appliquée	QUILICHINI
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde tendresse.

A MON PÈRE,

Avec ma reconnaissance de m'avoir guidée dans cette voie.

A MON MARI

A qui je dédie cette thèse, en témoignage de mon profond amour.

A MES FILLES

A MES BEAUX-PARENTS

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

MEIS ET AMICIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. P. LACHAPÈLE

ÉLECTRORADIOLOGISTE DES HÔPITAUX
DIRECTEUR DU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX
ET DU SUD-OUEST
MEMBRE DE LA COMMISSION DU CANCER
CONSEIL PERMANENT DE L'HYGIÈNE SOCIALE
MÉDAILLE MILITAIRE
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAISSAC

MÉDAILLE D'OR DE L'INTERNAT
MÉDECIN ADJOINT DES HÔPITAUX
OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. PIFFAULT

PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER D'ACADÉMIE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANQUET

PROFESSEUR DE PHYSIQUE PHARMACEUTIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Que nous remercions pour l'intérêt affectueux qu'il nous a témoigné en acceptant de nous proposer le sujet de ce travail, et en nous guidant dans son élaboration, nous faisant profiter de ses précieux conseils et de sa grande expérience.

Qu'il veuille bien accepter nos sentiments de profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse.

A PROPOS DE L'IODE 131

GÉNÉRALITÉS SUR LES ISOTOPES

C'est Aston, en 1919, qui démontra qu'un grand nombre d'éléments du tableau périodique étaient formés non pas d'un seul constituant, mais de plusieurs dont les poids atomiques étaient multiples entiers de celui de l'atone d'hydrogène. Les « isotopes » d'un même élément occupent la même case dans la classification de Mendeleieff, mais possèdent des masses atomiques différentes. Ils ont les mêmes propriétés chimiques, mais se distinguent l'un de l'autre par leurs propriétés physiques. En d'autres termes, pour deux isotopes, le nombre d'électrons périphériques (et par conséquent le nombre de protons) est le même, mais leur différence provient du nombre de neutrons.

On sépare actuellement les isotopes en deux catégories : les isotopes stables et les isotopes radioactifs.

Les isotopes radioactifs ne se rencontrent jamais en quantité notable dans la nature. Ils ont vu le jour à la suite de la remarquable découverte de la radioactivité artificielle qui date de 1934 (M. et M^me^ Joliot-Curie).

Leur production en quantité pondérale est généralement réalisée dans les piles atomiques.

En biologie et en médecine, les isotopes radioactifs sont maintenant largement utilisés :

1° Comme *éléments traceurs*. — Ils sont introduits en « espions » dans les organismes vivants et ont déjà permis un très grand nombre d'études portant sur les métabolismes

en général, et plus particulièrement sur les métabolismes intermédiaires. Les rayonnements β et γ qu'ils émettent rendent possible leur détection à l'intérieur ou même à l'extérieur de l'organisme.

2° Comme *agents thérapeutiques*. — Ils ont la propriété d'émettre *in situ* des radiations plus ou moins pénétrantes, pour le traitement d'une affection.

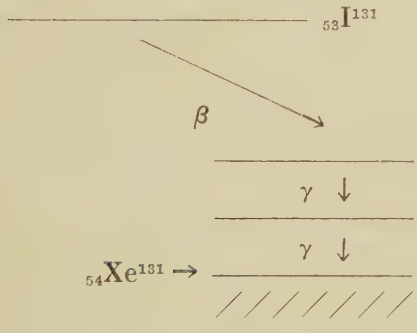
Le cas le plus favorable est celui de la thyroïde qui concentre électivement l'iode radioactif.

Dans les deux cas, leur détection se fait au moyen du classique compteur de Geiger-Muller, solidaire d'une échelle de comptage ou d'un intégrateur. Tout récemment, le compteur à scintillations a fait son apparition et est vraisemblablement promis à un grand avenir.

L'IODE 131

L'iode 131 a une période de huit jours; les deux autres isotopes : iode 128 et iode 130 ont respectivement des périodes de vingt-cinq minutes et de douze heures.

La désintégration de l'iode 131 conduit au xenon $^{131}_{54}$, avec émission de rayons β et γ, suivant le schéma énergétique ci-dessous :



La radiation émise en Mev est.. { β 0,605 — 0,250 Mev ; γ 0,637 — 0,363 Mev }

PRÉPARATION

L'iode 131 est préparé par séparation du Tellure qui a été irradié dans la pile. L'irradiation du Tellure donne le Tellure 130 qui décroît avec une période de trente heures pour donner l'iode 131 et un rayonnement β. Le rendement de la réaction est tel que l'on peut obtenir des quantités importantes d'iode 131. L'avantage est qu'après séparation chimique aucun autre isotope de l'iode n'est présent.

Actuellement, on s'oriente vers une nouvelle préparation de cet élément par séparation des produits de fission.

Il est livré à l'utilisateur sous forme d'iodure de sodium, et son administration se fait par voie buccale.

UTILISATION

C'est un radioélément extrêmement intéressant :

1° *Par son rayonnement.* — En effet, il émet des rayons β d'énergie élevée, mais aussi des rayons γ. Ces derniers, bien qu'ils n'entrent que pour une faible proportion dans l'énergie totale, permettent de le suivre facilement de l'extérieur.

2° *Par sa période.* — Du point de vue physiologique, sa période est assez longue pour permettre une expérimentation convenable et assez courte pour que la légère irradiation subie par l'organe ne modifie pas sensiblement le métabolisme étudié.

Du point de vue thérapeutique, elle est assez longue pour que la dose de radiation administrée soit régulièrement répartie dans le temps, et assez courte pour que la thyroïde ne soit pas irradiée pendant des durées trop longues.

3° *Par sa concentration.* — En effet, l'iode 131, comme l'élément normal, est électivement fixé par la thyroïde. Il n'existe pas d'autre organe dans lequel ce métalloïde se fixe plus intensément. Au bout de six heures, la concentration dans la glande endocrine est à son maximum, et la quantité que l'on peut retrouver dans la thyroïde peut être cinq cents fois supérieure à celle présente dans le sang. Une fois fixé, l'iode reste assez longtemps à l'intérieur de la thyroïde, et il semble que ce soient les régions les plus actives du point de vue physiologique qui le fixent le plus.

L'iode 131 a permis jusqu'ici :

a) Une étude relativement complète de la biochimie thyroïdienne et des phénomènes métaboliques qui en résultent;

b) Le traitement des thyréotoxicoses et des cancers thyroïdiens.

Au sujet des recherches portant sur le métabolisme de l'iode dans la thyroïde, nous donnerons un aperçu de ce qui a été fait jusqu'à ce jour, et qui a permis d'atteindre à une connaissance plus approfondie de la biochimie thyroïdienne. Du côté thérapeutique, nous signalerons les principaux résultats atteints et les problèmes que posent encore actuellement les traitements par le radioiode.

MÉTABOLISME DE L'IODE ET BIOCHIMIE THYROÏDIENNE

L'iode 131, introduit à doses « traceur », c'est-à-dire à des doses telles qu'elles ne modifient pas les métabolismes envisagés, est un outil de premier ordre pour l'étude de la fonction thyroïdienne. (Iode utilisé « carrier free ».)

Nous ne prétendons pas faire ici une revue détaillée et complète des travaux parus sur la question, mais plutôt réaliser le point de nos connaissances à la lumière des recherches les plus modernes.

Depuis la découverte de la thyroxine par KENDALL [1], en 1915, sa synthèse par HARINGTON et BARGER [2], en 1927, un long chemin a été parcouru. Si la thyroxine représente actuellement le constituant fondamental de l'hormone thyroïdienne, elle ne semble pas seule à remplir ce rôle. Dans un autre ordre d'idées, une question très importante à résoudre est celle de l'hormone circulante. Sous quelle forme l'hormone est-elle véhiculée par le plasma ?

Différents auteurs ont démontré que la thyroglobuline, c'est-à-dire la protéine thyroïdienne, qui contient la thyroxine et d'autres acides aminés iodés, ne se retrouve plus dans le plasma [3]. Par ailleurs, si on ajoute artificiellement à un plasma de la thyroxine, on constate que cette dernière se conduit comme l'iode organique, qu'elle est facilement extractible par le butanol à *p*H 1, sans hydrolyse préliminaire des protéines [4].

Les injections de radiothyroxine (thyroxine marquée sur un ou plusieurs de ses atomes d'iode), et surtout les analyses de l'iode plasmatique (chez des animaux ayant subi des

injections préalables d'iode 131), ont montré qu'une très grande proportion de l'iode plasmatique migrait en même temps que la thyroxine [5], et que la radioactivité se concentrait au niveau de la tache chromatographique correspondant à la thyroxine. Ceci mettait bien en évidence la présence de thyroxine dans le plasma humain, qui a d'ailleurs été confirmée par différentes méthodes [6].

Enfin, un résultat important était obtenu à la fin de 1951, simultanément par Gross et Pitt-Rivers [6], en Angleterre, d'une part, et Roche [7] et son Ecole, en France, d'autre part. Ces deux groupes d'auteurs, par des méthodes totalement différentes, arrivèrent à la conclusion qu'en plus de la thyroxine il existait dans le plasma une autre substance de nature hormonale, qu'ils identifièrent comme étant la 3-5-3' L. triiodothyronine.

Au cours de toutes ces recherches, une méthode d'analyse extrêmement délicate a été utilisée : la radiochromatographie, c'est-à-dire la chromatographie de partage sur papier, associée à l'emploi d'éléments traceurs.

Il n'y a aucune différence de technique entre la chromatographie ordinaire et la radiochromatographie, si ce n'est que l'élément traceur primitivement introduit dans l'organisme vivant marque un certain nombre de molécules [8] (la thyroxine est, par exemple, marquée sur ses atomes d'iode, comme les diiodo et monoiodotyrosine) ; ces molécules possèdent des Rf différents et sont détectés par les réactifs habituels (ninhydrine dans le cas des acides aminés) ; mais le fait remarquable est que les taches correspondant aux molécules marquées, séparées par chromatographie, sont radioactives et peuvent impressionner, suivant les cas, soit un compteur de Geiger, soit une plaque photographique.

Un compteur de Geiger bien focalisé est promené le long du chromatogramme, et en fonction des distances à l'origine on note chacune des activités [8] ; ou bien, le chromatogramme est placé contre une plaque photographique, à

l'obscurité, pendant des temps plus ou moins longs : de la mesure du noircissement correspondant à chacune des taches, on peut tirer une évaluation semi-quantitative de la radioactivité.

Bref, à la finesse de la séparation qui résulte de la chromatographie au moyen d'un solvant approprié, on allie l'extrême sensibilité de la méthode des éléments traceurs.

Outre ces deux substances hormonales : thyroxine, triiodothyronine, il n'a pas été possible d'isoler jusqu'ici d'autres substances iodées dans le sang; c'est ainsi que la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine, que l'on trouve couramment dans la thyroïde elle-même, ne sont jamais rencontrées dans le sang [9]. Il est enfin remarquable de noter que Gross et Pitt-Rivers [10] viennent de démontrer tout récemment que l'activité hormonale de la triiodothyronine est environ trois fois plus grande que celle de la thyroxine. Ne serait-on pas en présence, avec cette triiodothyronine, de la véritable hormone thyroïdienne ?

La thyroxine et, éventuellement, la triiodothyronine se déplacent-elles seules dans le plasma ou à l'état de combinaison plus ou moins lâche avec les protéines ? On pense, à l'heure actuelle, et les microélectrophorèses sur papier l'ont prouvé, qu'elles migrent en même temps que l'α_1 globuline [11], contractant avec cette dernière des combinaisons très lâches qui peuvent être scindées par des agents hydrolysants faibles.

Nous n'avons considéré jusqu'ici que le terme ultime qui est la présence d'hormones spécifiques dans le sang, il nous reste à voir comment, à partir de l'iode, se fait la synthèse de cette hormone, et comment elle est excrétée par la thyroïde.

La capacité de fixation et de concentration de l'iode dans le corps thyroïde est connue depuis longtemps; l'utilisation de l'iode 131 a permis de suivre quantitativement l'évolution du phénomène. Le rapport des quantités d'iode que l'on retrouve dans la thyroïde et le plasma est extrême-

ment variable (compris entre 25/1 et 500/1). Il est évident que des facteurs externes à la thyroïde jouent un rôle, et que ces différences sont dues pour une large part aux différences d'activité hypophysaire [12] des sujets envisagés (sécrétion plus ou moins grande de thyréotrophine). Bien que le débat reste toujours ouvert sur les mécanismes de la concentration de l'iode dans la glande, elle semble devoir s'opérer en deux étapes : la première consisterait en une accumulation des iodures, et la seconde en leur oxydation à l'état d'iode ou d'ion IO^-. Par la suite, une réaction de substitution des protéines thyroïdiennes sur certains acides aminés se produirait.

Dans cette phase de concentration, on est conduit à admettre que des enzymes, dont la nature est encore mal connue, sont responsables de la pénétration puis de l'accumulation de l'iode : l'enzyme pouvant se combiner très fugitivement à l'iode pour donner un hypo-iodite ou un peroxyde d'enzyme qui céderait secondairement son allogène aux protéines [13].

Quel que soit le mécanisme intime de cette concentration de l'iode, il est évident qu'elle s'incorpore à très grande vitesse dans la molécule de thyroglobuline, et des autoradiographies très démonstratives ont mis en évidence que la thyroglobuline nouvellement formée parvenait à l'apex de la cellule thyroïdienne, puis passait très rapidement dans la colloïde [14].

Les acides aminés présents dans cette thyroglobuline sont nombreux. L'étude a été très poussée, car il suffit d'hydrolyser cette protéine pour obtenir les acides aminés qui sont caractérisés et dosés par les méthodes habituelles. Mais il faut prendre garde à l'agent d'hydrolyse qu'on utilise : la soude et la baryte, dont on s'est servi beaucoup au début de ces recherches, se sont révélées comme étant des agents trop puissants, susceptibles de mettre l'iode lui-même en liberté [8]. C'est maintenant à des agents plus doux (des diastases du type trypsine, par exemple) que

l'on s'adresse. Dans ces conditions, après hydrolyse de la thyroglobuline marquée, on a pu caractériser les acides aminés suivants : monoiodotyrosine, diiodotyrosine, thyroxine, monoiodohistidine, diiodothyronine [15] et triiodothyronine [7]. La chromatographie des hydrolysats conduit encore à la présence de taches non identifiées. Cependant, il est sûr, actuellement, que les substances précédemment citées ne résultent en aucune manière d'artefact d'hydrolyse.

Tout ce qui précède s'applique aux thyroïdes d'animaux adultes, mais d'autres auteurs ont pu appliquer les mêmes méthodes de recherches aux thyroïdes embryonnaires. Il est intéressant de constater que la radiochromatographie permet de retrouver la thyroxine et la diiodotyrosine dans les thyroïdes de l'embryon de poulet, à des périodes très précoces de l'incubation (onze ou douze jours). Mais la monoiodotyrosine, qui est signalée comme étant présente en grande quantité dans la thyroglobuline de l'animal adulte, n'apparaît jamais. Par ailleurs, il faut constater qu'il est impossible de retrouver trace de la triiodothyronine [16].

Ces remarques mettent bien en évidence la différence existant entre les diverses thyroglobulines (adulte et embryonnaire).

Enfin, il convient de noter que, contrairement à la doctrine classique, l'iodure lui-même peut être détecté dans le tissu thyroïdien adulte, mais Gross et Leblond [17] qui l'ont mis en évidence se demandent s'il ne s'agit pas d'un artefact expérimental.

Il est troublant de constater aussi que, pour la thyroglobuline embryonnaire, le même phénomène se rencontre, et que les radiochromatogrammes mettent en évidence les iodures [16].

La coexistence de la diiodotyrosine et de la thyroxine dans la molécule de thyroglobuline a suggéré l'hypothèse que la diiodotyrosine était le précurseur de la thyroxine.

En effet, *in vitro,* des traces de thyroxine prennent naissance dans des solutions faiblement alcalines de diiodotyrosine conservées à 37° [13]. Il y aurait couplage entre deux molécules de diiodotyrosine avec élimination d'un reste d'alanine [2, 18].

Divers auteurs, opérant *in vivo,* ont par ailleurs montré qu'à la suite d'administration d'iode 131, c'est la fraction diiodotyrosinique qui, au début, contient la majeure partie de l'activité, puis à mesure que le temps s'écoule, l'activité de la fraction thyroxinique augmente. Dans ces expériences, il n'est pas fait mention de la monoiodotyrosine, mais il est logique de penser que le mécanisme d'ioduration est le suivant [18] :

I + tyrosine → monoiodotyrosine → diiodotyrosine.

Deux molécules de diiodotyrosine → thyroxine.

La réaction serait catalysée par des enzymes [19] ; mais le mécanisme si simple précédemment donné peut être sujet à révision, ou bien il s'y superpose un deuxième mécanisme d'ioduration.

En effet, Roche [20] et ses collaborateurs, d'une part, Gross et Pitt-Rivers, d'autre part, ont bien montré qu'en ce qui concerne l'ioduration de la tyrosine, la formation de monoiodotyrosine était indépendante de celle de la diiodotyrosine. Une condensation englobant la moniodotyrosine a été alors recherchée. Effectivement, ces deux groupes d'auteurs ont pu retrouver la triiodothyronine en quantité pondérale et la diiodothyronine à l'état de traces. Il faut alors admettre la réaction suivante :

Monoiodotyrosine + diiodotyrosine → triiodothyronine.

Si on ne peut plus mettre en doute aujourd'hui le couplage de deux molécules de diiodotyrosine, qui semble le phénomène prépondérant de la biogenèse de l'hormone, il faut cependant assigner un rôle non négligeable à la production de triiodothyronine dont l'activité hormonale est très grande.

Enfin, il semble qu'en tout état de cause, la synthèse de

la thyroxine ait lieu au sein de la protéine elle-même et qu'il n'y ait pas destruction de tout l'édifice protéidique pour cette opération.

En conclusion, grâce à l'iode 131, on connaît les grandes lignes de la biosynthèse thyroxinienne, mais quelques points intéressants sont encore à préciser, surtout en ce qui concerne le rôle et la destinée de la triiodothyronine.

Revenons à la thyroglobuline. Cette dernière est stockée dans la thyroïde. Elle contient la plus grande partie de l'iode thyroïdien, mais elle n'est pas excrétée dans le sang. Une protéolyse s'opère au sein de la glande elle-même, et a pour effet de libérer les acides aminés iodés : thyroxine, monoiodotyrosine, diiodotyrosine et 3-5 triiodothyronine [13]. En effet, très tôt après l'administration d'iode 131, la thyroglobuline marquée se forme et se mélange rapidement avec la thyroglobuline préexistante; la radioactivité de cette thyroglobuline est notable, et ce n'est que plus tard qu'on la voit apparaître au niveau de la thyroxine [14]. Par ailleurs, des extraits de tissu thyroïdien mis à incuber avec de la thyroglobuline marquée libèrent : monoiodotyrosine, diiodotyrosine et thyroxine. Ceci démontre bien ce que nous avons dit précédemment. Mais de ces quatre substances, seules la thyroxine et la triiodothyronine passent dans le sang; la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine n'ayant jamais pu être retrouvées. On est sûr que la thyroxine est bien produite par coupure de la molécule de thyroglobuline; pour la triiodothyronine, on pense qu'elle peut provenir soit de la même source, soit d'une déiodination de la thyroxine dans les tissus périphériques.

DESTINÉE DE L'HORMONE THYROÏDIENNE

L'iode 131 a permis de suivre le stockage et la concentration par la thyroïde. S'incluant avec facilité dans les molécules complexes, il a conduit à une connaissance plus

approfondie de la thyroglobuline et des acides aminés iodés de la thyroïde; la thyroxine marquée sur un ou plusieurs de ses atomes d'iode, préparée par synthèse, a été extrêmement utile pour élucider son métabolisme, comme nous allons le montrer.

A cet effet, on a introduit dans l'organisme vivant des doses « traceur » de thyroxine radioactive, c'est-à-dire des doses assez petites pour ne pas perturber le métabolisme thyroïdien, mais possédant une activité spécifique suffisante pour être suivie facilement. Cette infime quantité de thyroxine artificiellement introduite, subit évidemment le même sort que l'hormone normale, et on a pu ainsi suivre son métabolisme, ce qui n'aurait pu être fait par aucune autre méthode [21].

Après l'administration de thyroxine radioactive, l'activité se trouve presque entièrement dans le plasma, et c'est à peine si on peut la détecter dans les globules rouges [21, 22]. La radioactivité disparaît plus ou moins rapidement du sang selon les espèces, et elle se retrouve bientôt dans le foie [23, 21, 22, 24]. Le foie stocke donc la thyroxine qu'il élimine dans la bile [25], cette dernière l'accompagne jusqu'à l'intestin grêle; là, une partie est reprise en charge par le sang [25, 22] et l'autre est excrétée par les fèces [21, 25, 22, 24, 17].

Si la thyroxine est le seul élément radioactif injecté, la recherche éventuelle de son stockage dans de nombreux organes va encore nous renseigner sur son métabolisme, c'est ainsi qu'on a pu détecter la radioactivité au niveau du rein [23, 21, 25, 24]. Plus intéressante est sa découverte dans l'hypophyse par Courrier et ses collaborateurs [23]. Ces auteurs, travaillant sur le lapin, ont même montré qu'il y avait localisation élective dans le lobe postérieur de l'hypophyse [26]. Enfin, Harper et Mattis ont réussi à montrer sa présence dans le *tuber cinereum* et dans l'*hypotalamus* [27]. (Ceci est en faveur d'une connexion thyroïde-hypophyse-hypothalamus.)

Pour terminer, signalons que, dans tous les tissus, la thyroxine est scindée et libère son iode qui repasse dans la circulation. Une partie est éliminée par les reins et l'autre reprise par la thyroïde pour être à nouveau utilisée.

L'administration de radiothyroxine à doses non plus « traceur », mais importantes, a permis de mettre en évidence le rôle régulateur du foie; c'est cet organe qui maintient constante dans l'organisme la concentration d'hormone thyroïdienne [28, 21].

Cette brève revue des travaux modernes montre tout l'intérêt qui s'attache à l'utilisation de l'iode 131, et quel outil puissant il représente pour toutes les études de Biochimie et Physiologie thyroïdienne.

TESTS AU RADIOIODE

Avant d'envisager l'utilisation de l'iode 131 en thérapeutique, il faut dire tout l'intérêt qui s'attache à cet élément comme moyen de diagnostic. Les tests au radioiode sont capables de donner une mesure directe de l'activité thyroïdienne chez l'homme, ils sont actuellement très nombreux dans leurs modalités, quoique leur principe reste toujours le même : absorption d'une dose traceur, étude de sa fixation et de son élimination. Nous avons l'intention de discuter ici brièvement les différents tests quantitatifs utilisés et, ensuite, de considérer leur valeur relative dans le diagnostic.

Dans tous ces tests, les quantités d'iode 131 utilisées sont si petites qu'elles n'apportent aucun changement au métabolisme normal et, par ailleurs, l'irradiation de la thyroïde qu'elles produisent est négligeable.

I. — STOCKAGE DE L'IODE 131

Dès 1940, la mesure du stockage de l'iode 131 fut utilisée comme test de la fonction thyroïdienne. Hamilton et Soley [29] montrèrent que la proportion de la dose « traceur » fixée et sa vitesse de pénétration à l'intérieur de la thyroïde étaient plus grandes chez les sujets atteints de thyréotoxicose que chez les individus normaux. De la même manière, une fixation inférieure à la normale intervenait chez les hypothyroïdiens [30].

D'une façon générale, on s'accorde actuellement à reconnaître que, dans le cas de thyréotoxicose, la thyroïde fixe 40 p. 100 ou plus de la dose administrée, dans les

quarante-huit heures. Cependant, cette règle n'a rien d'absolu, et il peut arriver que des sujets normaux stockent plus de 40 p. 100, ou que des sujets hyperthyroïdiens stockent moins de 40 p. 100. C'est néanmoins l'exception.

C'est là un essai fort simple à réaliser, qui, dans la majorité des cas, donne d'excellents résultats.

Dans un but de standardisation des mesures, divers auteurs ont voulu comparer les différentes courbes de stockage obtenues et leur trouver des éléments communs. C'est ainsi qu'Oddie [31] a proposé des équations pour chaque phase du cycle. La durée du stockage et son amplitude dépendraient de constantes indépendantes qu'il a calculées et qui seraient valables pour tous les sujets.

D'autres ont défini ce qu'ils appellent « le gradient d'accumulation » [32]. Ils supposent que la forme de la courbe de stockage, durant les deux ou trois premières heures, est une parabole, et définissent le « gradient d'accumulation » comme la pente de la courbe obtenue en portant en ordonnées les activités et en abscisses la racine carrée du temps écoulé.

Ce « gradient d'accumulation » a été utilisé pour l'étude de l'action des antithyroïdiens [32]. Il serait plus élevé chez les hyperthyroïdiens que chez les normaux, mais cette règle est souvent en défaut. L'essai primitivement décrit est facile, mais il faut bien prendre soin de toujours se placer dans les mêmes conditions de mesure, même position du compteur vis-à-vis de la thyroïde, même focalisation du compteur, etc., et il est évident que les résultats obtenus dans deux laboratoires différents, avec des appareillages dissemblables ne peuvent être comparés. Ensuite, les facteurs individuels interviennent : épaisseur des tissus préthyroïdiens, auto-absorption et absorption de ces mêmes tissus...

Enfin, signalons que des essais de systématisation mathématique du genre « gradient d'accumulation » ont un caractère quelque peu arbitraire,

II. — ÉPREUVE DE « CLEARANCE » THYROÏDIENNE

Il semble qu'une appréciation plus fine de la fonction thyroïdienne soit fournie par la vitesse avec laquelle la dose test est fixée, pour une concentration donnée du plasma en radioiode.

Myant et ses collaborateurs [33] ont en effet montré que la thyroïde et les reins captent l'iode du plasma à une vitesse proportionelle à la concentration du plasma en iode 131.

En d'autres termes, la vitesse de fixation du métalloïde par la thyroïde équivaut au volume de plasma débarrassé d'iode par minute. Ce volume, chez les individus normaux, est d'environ 20 ml. par minute, chez les hyperthyroïdiens les valeurs étant beaucoup plus élevées. Mais cette règle, ici encore, n'a rien d'absolu.

Cette épreuve n'est guère applicable aux examens de routine, car elle nécessite pendant les premières heures qui suivent l'administration de la dose diagnostic, de fréquentes mesures de la radioactivité du plasma. Elle peut cependant être simplifiée par la remarque suivante : au lieu de l'activité du plasma, on mesure l'activité à la surface d'un tissu qui ne concentre pas l'iode, la mâchoire par exemple. Foote et Mac Lagan [34] assurent que l'activité mesurée au niveau de la mâchoire est proportionnelle à chaque instant à celle du plasma (dans les premières heures de l'épreuve). Si l'on fait alors le rapport du nombre de coups mesuré au niveau de la mâchoire, au nombre de coups mesuré au niveau de la thyroïde, on obtient une estimation assez approchée de la « clearance » thyroïdienne.

Ce test est très en honneur chez les auteurs anglais, et ne nécessite que des doses « traceur » très faibles — 10 microcuries environ. Bien sûr, il faut que, pour tous les sujets, les mesures soient faites dans les mêmes conditions,

et qu'une géométrie stricte du compteur vis-à-vis de la thyroïde ou de la mâchoire soit respectée.

III. — LE PIÈGE A IODE

La capacité de fixation de la thyroïde vis-à-vis de l'iode est considérablement augmentée dans les cas de thyréotoxicose. Si une médication antithyroïdienne est donnée avant la dose diagnostic, très peu d'iode s'accumule dans la thyroïde de l'individu normal, mais, au contraire, s'il y a hyperthyroïdie, une grande partie de la dose est captée par la glande endocrine et retenue sous forme d'iode, aussi longtemps que l'iodémie reste haute. Mais l'administration de thiocyanate de potassium amène l'élimination rapide du radioiode thyroïdien, et la quantité ainsi éliminée fournit une bonne mesure de l'activité thyroïdienne [35].

C'est là un test simple, mais qui n'est pratiquement applicable qu'aux hyperthyroïdiens.

Quel que soit le test que l'on adopte, on a souvent intérêt à avoir des indications précises sur la localisation du radioiode dans la thyroïde, plutôt qu'une mesure globale de l'activité thyroïdienne; c'est pourquoi l'examen topographique (la cartographie thyroïdienne) est de plus en plus utilisé.

L'emploi d'un dispositif de cartographie thyroïdienne pour tous les tests simples précédemment décrits a l'avantage de fixer strictement la géométrie du compteur vis-à-vis de la thyroïde ou, éventuellement, de la mâchoire.

Ultérieurement, nous décrirons le dispositif que nous avons utilisé, qui présente un grand intérêt pour l'étude des adénomes et des nodules intra-thyroïdiens.

IV. — ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION URINAIRE

En dépit des avantages sérieux de la mesure directe de la fixation du radioiode par la thyroïde, certaines difficultés pratiques : observation d'une géométrie constante du comp-

teur par rapport à la thyroïde, faible sensibilité des compteurs de Geiger pour le rayonnement γ, ont conduit au développement de tests indirects telle la mesure de l'élimination urinaire. Dans tous ces tests, on suppose que la dose administrée est partagée entre la thyroïde et les reins, et par conséquent que la quantité éliminée par l'urine est en raison inverse de la quantité fixée par la glande endocrine. La plus simple des méthodes consiste à mesurer la quantité éliminée pendant un temps fixe. On s'accorde à reconnaître aujourd'hui que la quantité éliminée pendant les vingt-quatre premières heures est plus grande chez l'homme normal que chez l'hyperthyroïdien.

Un individu sain élimine au moins 40 p. 100 de la dose administrée en vingt-quatre heures.

Certains auteurs, en particulier Keating [36], se sont attachés à mesurer la vitesse d'excrétion d'une dose test. Ils ont suggéré que la vitesse de fixation du radioiode par la thyroïde pouvait être déduite de la durée d'élimination de cette même dose dans l'urine, à condition de faire certaines suppositions : que le taux de fixation dans la thyroïde, le taux d'excrétion dans l'urine et la concentration plasmatique décroissaient exponentiellement avec la même vitesse.

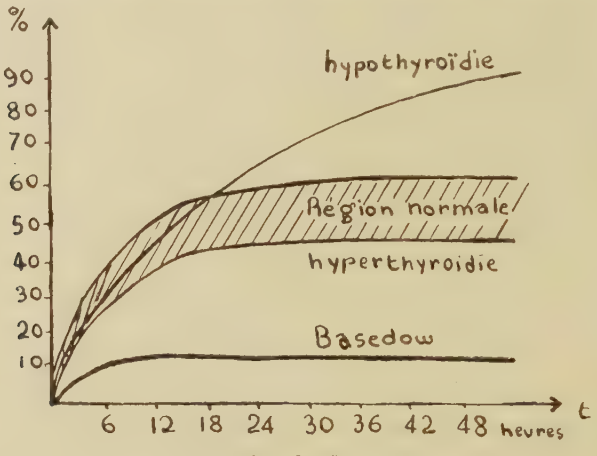
Ces suppositions ne vont pas sans soulever d'objections, et c'est le test d'élimination pendant les vingt-quatre premières heures qui est de beaucoup le plus simple.

Présentation des résultats

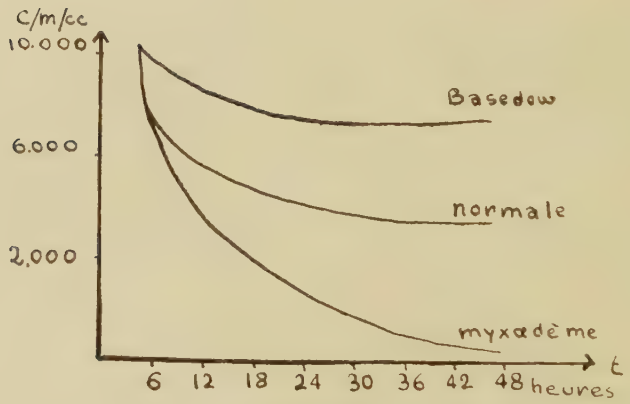
L'épreuve consiste, on le sait, en l'administration d'environ 100 microcuries. On recueille les urines durant quarante-huit heures. On peut alors établir une courbe portant en abscisse les temps, et en ordonnée les pourcentages de la dose ingérée, éliminés.

La courbe (I) comprend une portion ascendante et une région faiblement ascendante. Chez le sujet normal, le « palier » est atteint au bout d'environ vingt-quatre heures,

et correspond à une élimination de 60 p. 100; en quarante-huit heures, de 65 p. 100. Chez l'hyperthyroïdien, il est atteint beaucoup plus tôt, et ces valeurs varient de 5 p. 100 à 25 p. 100 au bout de vingt-quatre heures. Chez l'hypothy-



Courbe I.



Courbe II.

roïdien, l'élimination est beaucoup plus rapide : 70 p. 100 en vingt-quatre heures, 90 p. 100 en quarante-huit heures.

Plus simplement, on peut encore établir une courbe d'élimination (II) en portant en ordonnées les activités exprimées en coups/minute, et en abscisses les temps. Le myxœdémateux, en douze heures, voit l'activité de ses

urines réduite au 20e environ de sa valeur, le normal au 5e environ, le basedowien plafonne à des chiffres élevés comparables aux activités initiales.

V. — CHOIX DU TEST A ADOPTER

D'après les auteurs anglo-saxons, c'est le test de la « clearance thyroïdienne » qui est le meilleur. Mais pour les examens de routine on peut adopter sa formule simplifiée [37].

En ce qui nous concerne, nous avons toujours été satisfaite du test de fixation simple (pratiqué dans des conditions géométriques strictes et toujours semblables), associé à la mesure de l'élimination urinaire pendant une période de vingt-quatre heures.

Enfin, le « piège à iode » est particulièrement original et facile à réaliser.

Actuellement, on cherche à avoir des tests de la sécrétion hormonale elle-même, à mesurer la vitesse de l'hormone thyroïdienne, car cette sécrétion n'est quelquefois pas parallèle à la fixation de l'iode par la thyroïde. Il est évident qu'une méthode directe de détection et de dosage de la thyroxine est très délicate à mettre en œuvre, surtout au cours d'examens cliniques, mais dans les cas douteux, c'est-à-dire les cas pour lesquels, par exemple, la fixation du radioiode est absolument normale, alors que l'examen clinique montre qu'il s'agit de crétinisme goitreux, on peut adopter la méthode basée sur les considérations suivantes : on suit la concentration de l'isotope dans le plasma; au bout de vingt-quatre heures, par exemple, on constate que la quantité d'iode plasmatique est faible puisque la dose administrée s'est partagée entre la thyroïde et les reins. Mais, quelques heures après, on voit qu'il y a une élévation de la concentration du radioiode dans le plasma, elle correspond à la réapparition de l'isotope incorporé dans la molécule de thyroxine et migrant avec les protéides sanguins

(protein bound iodin). Chez les individus normaux, le phénomène se produit nettement vingt-quatre heures après l'administration; chez les basedowiens, il apparaît beaucoup plus tôt, et chez les myxœdémateux plus tardivement ou pas du tout [38].

En conclusion, cette revue générale des tests cliniques actuellement utilisés montre que l'on est arrivé, grâce au radioiode, à faire un bilan relativement précis du fonctionnement d'une thyroïde.

L'IODE 131 EN THÉRAPEUTIQUE

Nous envisagerons maintenant les traitements réalisés avec le radioiode : thyréotoxicose et cancer, et nous traiterons dans un dernier chapitre de la cartographie thyroïdienne en décrivant sommairement l'appareillage que nous avons utilisé, insistant plus particulièrement sur les indications très précises que donne cette méthode.

TRAITEMENT DES THYRÉOTOXICOSES

L'iode 131 peut se substituer dans certains cas aux traitements classiques, car il présente des avantages définis. En effet, la chirurgie et les médications anti-thyroïdiennes peuvent ne pas donner entière satisfaction dans tous les cas. La thyréodectomie, maintenant sans danger lorsqu'elle est pratiquée par un chirurgien expérimenté, entraîne encore une mortalité significative, et les complications ne sont pas rares. Goldman notait des complications dans 49 % de ses cas, et obtenait une amélioration durable dans seulement 42 %. Vander Laan et Swenson [39] obtenaient des résultats complètement satisfaisants dans seulement deux tiers des malades traités chirurgicalement. Lorsqu'il y a coexistence d'accidents congestifs, la mortalité augmente considérablement.

Quant aux antithyroïdiens, ils offrent non seulement un traitement alternant avec la thyréodectomie, mais aussi ils améliorent de façon notable la condition des malades soumis à la chirurgie. Eux aussi ne sont pas sans danger, puisque leur emploi peut quelquefois entraîner l'agranu-

locytose, sans que l'on puisse l'éviter. D'autres effets toxiques, tels que la fièvre et les éruptions, limitent leur emploi, et seuls quelques sujets sont complètement résistants. Les résultats à long terme sont d'ailleurs décevants. Goodwin et Wilson (1951), après avoir suivi 126 cas, trouvent un taux de rechute de 63 %, et Dunlop et Rolland (1950) [40] rapportent que 53 % de 200 cas observés ne sont pas guéris après un seul traitement.

Le principe de la thérapeutique par le radioiode est simple : la majeure partie de la dose administrée est absorbée par la thyroïde, et d'autant plus que la maladie est avancée. L'iode se désintègre en produisant des radiations analogues à celles des rayons X. Il est ainsi possible de produire une très haute dose locale de radiations dans les tissus fonctionnels thyroïdiens, sans altérer les autres organes. Comme les radiations β sont absorbées après 2,2 mm. dans les tissus, il y a également peu d'effets à l'extérieur de la capsule de la glande.

A. — Dose thérapeutique de radioiode

Les opinions diffèrent au sujet du choix d'une dose convenable. Actuellement, la quantité de la dose à ingérer dépend :

a) Du nombre de millicuries de radioisotope ingéré (1 millicurie est la quantité d'isotope nécessaire pour produire 3.7×10^7 désintégration par seconde) ;

b) De la fraction prise par la glande ;

c) De la fraction éliminée ;

d) De la taille de la glande (déterminée par un compteur Geiger collimaté).

De plus, on doit tenir compte de la distribution complexe de l'iode qui peut être plus ou moins dispersée selon les cas et qui peut entraîner jusqu'à un certain point des variations de la radiosensibilité.

Quelques auteurs tiennent seulement compte de la masse de la glande estimée. Myant (1951) donne 5 mc. pour des

glandes de 50 à 100 g. (poids estimés), et 1 mc. par 20 g. au-dessus. Mais il tient compte d'autres considérations, comme l'âge et l'urgence.

Abbatt et Fraser (1951) préconisent une dose thérapeutique de 100 à 200 mc./g. de tissu thyroïdien (total estimé retenu par quarante-huit heures), et donnent le radioiode seulement après un traitement de huit semaines de méthyl-thiouracil, afin de rendre le malade euthyroïdien.

Wayne, Mac Gregor et Blomfield ont l'habitude de donner un traitement préparatoire de méthyl-thiouracil avant le traitement, seulement dans des thyréotoxicoses sévères. Ils ont tendance à tenir compte de tous les facteurs physiques qui peuvent être constatés dans un test « traceur » préliminaire, et ils prennent en considération la fixation, la demi-vie totale de l'iode dans la glande et le volume de la glande. Ils en déduisent que la dose raisonnable varie entre 8.000 et 10.000 rep. (rontgen équivalent physique).

Ces estimations rétrospectives du dosage après l'ingestion thérapeutique forment un contrôle de valeur, sans lequel il serait difficile de fixer les résultats en relation avec l'actuelle dose reçue par la glande.

B. — Technique

La thérapeutique à l'hôpital donne de meilleurs résultats grâce à l'étude exacte et la bonne préparation du malade, ainsi qu'un meilleur contrôle.

D'autre part, Myant (1951), traitant plusieurs sujets comme malades externés, collecte l'urine tous les quatre jours et fait une mesure de la fixation thyroïdienne vingt-quatre heures après l'ingestion thérapeutique.

Wayne, Mac Gregor et Blomfield préfèrent isoler les patients traités dans une salle où l'on détermine le volume thyroïdien avec le compteur collimaté de Geiger, décrit par Blomfield (1952) [41]. Les estimations faites de cette façon seraient plus exactes que par la palpation.

C. — Dégénérescence maligne

La principale objection au traitement des thyréotoxicoses par l'iode 131 serait le développement possible, ultérieurement, d'une transformation maligne dans la glande elle-même ou dans les tissus voisins soumis à une forte irradiation. La plupart des auteurs considèrent cette éventualité comme improbable. Une telle dégénérescence se rencontre au cours de traitements par radiations prolongées et non dans le cas d'un rayonnement effectif durant quelques jours.

D'après Quimby et Werner (1949), la dégénérescence cancéreuse serait extrêmement rare [41].

D. — Possibilité d'autres effets accessoires

Les doses reçues par le reste du corps varient de patient à patient, et dépendent de la concentration de radioiode dans le sang et du taux d'élimination de radioiode par les reins. On considère généralement que les organes autres que la thyroïde et l'appareil urinaire reçoivent la même dose que le plasma sanguin. Exceptionnellement, on démontre un effet d'irradiation dans des organes autres que la thyroïde.

Le rein et la vessie recevront une dose intermédiaire entre celle reçue par le plasma et celle reçue par l'urine.

E. — Résultats obtenus

Cette thérapeutique donne d'excellents résultats. Le goitre diminue en taille et l'état général du sujet s'améliore. D'autre part, elle est facile à administrer, sûre, et comporte peu de dangers de complications ultérieures.

CANCER DE LA THYROÏDE

Le traitement du cancer thyroïdien par le radioiode attire fortement l'attention depuis cinq ou six ans. A première vue, l'intérêt que l'on porte à ce sujet semble hors de proportion avec le petit nombre de cas dans lesquels cette thérapeutique a apporté une guérison ou simplement une amélioration. C'est cependant la seule application d'un isotope radioactif connue jusqu'à présent, qui soit nettement curative.

L'absorption sélective de radioiode, dont dépend l'usage thérapeutique, fait appel à un mécanisme complètement nouveau de traitement. Il convient donc de faire clairement la différence essentielle de principe entre les méthodes classiques de radiothérapie et le nouvel agent. Dans la radiothérapie externe, les cellules malignes sont plus sensibles à l'action ionisante des radiations que les cellules normales, parmi lesquelles elles se développent (et qui, au cours du traitement, reçoivent la même dose de radiations). Au contraire, dans le traitement par le radioiode, ce sont les propriétés d'absorption sélective des cellules à l'égard du métalloïde qui entrent en jeu. La dose reçue par les cellules malignes est beaucoup plus forte que celle reçue par les cellules normales, à tel point que ces cellules peuvent être détruites totalement par des doses internes massives. En d'autres termes, la différence tient, d'un côté, à la sensibilité spécifique et, de l'autre, à l'absorption sélective.

Cette différence fondamentale de mécanisme signifie que les principes de traitement antérieurement développés pour la radiothérapie classique n'ont pas ici la même valeur, et il reste à élaborer de nouvelles idées. Si l'on considère la rareté de cette affection, on comprendra que le développement du traitement par le radioiode ait évolué lentement, et qu'en conséquence les techniques actuelles relèvent encore du domaine expérimental.

Fixation sélective de l'iode radioactif par le cancer thyroïdien

En 1940, pour la première fois, Hamilton, Soley et Eichorn [42] notèrent que le radioiode avait la possibilité d'être absorbé sélectivement et retenu en quantité suffisante pour le traitement par les cellules cancéreuses. Ils utilisèrent les méthodes de comptage externe dans un cas de cancer thyroïdien métastatique. En 1942, le fait fut confirmé par les autoradiographies de Keston [43]. Il fallut attendre 1946 pour avoir un exemple d'amélioration et de régression consécutifs à l'administration de quantités thérapeutiques de radioiode (Seidlin, Marinelli et Oshry [44]). Depuis, on a rapporté de nombreux cas de succès. Seidlin [45] a publié notamment un mémoire (1949), portant sur six ans d'étude, de ce problème (Hôpital Montefiore, à New-York) : 12 cas décrits. Citons aussi les rapports de Frantz, Larsen et Jaretzki (1950) [46], et Freedberg (1950) [47]. Etant donné la lenteur d'évolution de l'affection et le nombre total de cas traités limité, il est encore difficile de classer les résultats.

Les auteurs sont généralement d'accord sur la proportion extrêmement réduite de cas de cancers thyroïdiens susceptibles d'être ainsi traités, 15 % environ, d'après Marinelli (1947) [48]. Pour d'autres, la proportion serait plus forte. En Grande-Bretagne, on utilise cette thérapeutique surtout depuis 1948, date de production d'isotopes par la pile expérimentale d'Harwell.

D'après les résultats publiés par Pochin [49] (1950), Walton [50] (1950) et Paterson [51] (1950), l'expérience concorderait avec celle des auteurs américains.

Paterson, Warrington et Gilbert publient 43 cas observés depuis 1948; parmi ces cas, 5 seulement sont propres à ce traitement, tous des adénocarcinomes. Par ailleurs, 6 cas histologiquement reconnus comme carcinomes à formation colloïde, ne fixent pas l'isotope. Donc, on ne peut pas se

baser sur l'histologie pour mettre en œuvre le traitement.

Pour déterminer les cas de tumeurs « fonctionnelles », on aura recours au test traceur qui permettra aussi de fixer la dose nécessaire à chaque traitement.

Examen par traceur

Il précède l'emploi thérapeutique et permet, entre les phases du traitement, de suivre l'évolution. On détermine ainsi la quantité d'iode 131 donné qui est fixé par la thyroïde ou par la tumeur, et la distribution probable d'une application thérapeutique ultérieure. Généralement, on fait ingérer l'iode sous forme de NaI dilué dans de l'eau. L'activité du liquide est contrôlée dans une chambre d'ionisation calibrée. On observe divers principes de protection contre le rayonnement.

Mesures

Après l'administration du traceur, on pratique certaines mesures.

1° *Elimination urinaire.* — Pendant plusieurs jours, on recueille et on mesure l'urine de chaque miction, et un compteur indique sa concentration en iode 131.

2° *Examen du malade avec un compteur sensible aux* γ. — C'est ici la question de la localisation topographique de l'iode dans la thyroïde, étudiée en détail ultérieurement.

3° *Biopsie.* — Trois ou quatre jours après l'ingestion, si nécessaire, on mesure l'activité des fragments. On peut faire également des autoradiographies.

Méthodes de traitement

Les auteurs ne sont pas encore d'accord sur la meilleure technique à suivre. En Grande-Bretagne, certains ont adopté le système des doses hebdomadaires, de l'ordre de 25 à 100 mc. Ils appliquent le principe de l'irradiation prolongée, comme en radiothérapie classique.

D'autres, notamment aux U. S. A., donnent une série de doses de l'ordre de 100 à 200 mc., à des intervalles de deux à trois mois.

Paterson [52] et ses collaborateurs se basent sur l'hypothèse suivante : l'action destructive de l'isotope retenu dans les cellules de la tumeur devrait réduire l'activité fonctionnelle de ces cellules, et empêcher la concentration ultérieure d'une autre dose d'isotope. Leur principe de base est donc que chaque dose thérapeutique est la quantité maxima qui peut être tolérée sans danger par le patient. Le facteur limitant ne serait pas la radiation locale résultant des facteurs de concentration, mais la radiation dispersée à travers tout l'organisme par l'isotope en circulation.

D'autre part, à l'aide du compteur externe, on s'efforcera de détecter les grosses métastases en promenant le compteur au niveau du squelette.

Dans le cas de métastases petites ou multiples, il sera intéressant de faire des bilans iodés, comme le conseille Tubiana [53], c'est-à-dire on mesurera la quantité d'iode éliminée par les urines dans les vingt-quatre ou les quarante-huit heures. Après thyroïdectomie, s'il n'y a pas de métastase, on doit retrouver la presque totalité de l'iode ingéré. Si une certaine quantité d'iode est retenue, c'est qu'il y a quelque part une métastase.

Au cours du traitement, on peut observer quelques incidents, mais dans l'ensemble on est frappé de la façon remarquable dont les malades supportent des doses de plusieurs centaines de millicuries sans troubles notables.

Remarques sur les résultats obtenus

Il est évident que nous ne possédons pas encore actuellement assez de recul pour juger objectivement des résultats obtenus dans les cancers thyroïdiens au moyen du radioiode. Paterson [51], dans un numéro récent du *British Medical Bulletin*, rapporte seulement trois cas traités avec succès : l'un depuis 1949, les deux autres depuis 1950. Les

auteurs américains ne sont guère plus optimistes puisque, nous l'avons déjà dit, Seidlin rapporte que 15 % des cancers thyroïdiens seulement sont justiciables de cette thérapeutique. Qu'il s'agisse de cancers thyroïdiens précoces chez le jeune, de tumeurs rapidement évolutives, de métastases ou de cas déjà opérés, le problème fondamental est représenté par le fait que les cellules thyroïdiennes néoplasiques, pour que la thérapeutique ait quelque chance de succès, possèdent la propriété de concentrer de façon intense le radioiode. Paterson, sur 43 cas, en trouve seulement 5 qui remplissent cette condition. Nous-même, sur 6 cas, n'en avons rencontré qu'un dont l'observation est brièvement rapportée ci-dessous :

Mme Z..., vingt-huit ans, sans antécédents particuliers, vit apparaître, en 1946, au niveau de son isthme thyroïdien, un nodule qui grossit progressivement pendant six mois. Exérèse de ce nodule avec bonne suite opératoire. En 1951, apparition d'un nouveau nodule au niveau de la partie inférieure du lobe droit. Nouvelle exérèse de l'isthme et de la moitié inférieure du lobe droit. L'examen anatomo-pathologique révèle un néoplasme. Bonne suite opératoire. Etat général bon. Appareil pulmonaire : rien à signaler.

En février 1952, un examen traceur à l'iode radioactif est pratiqué. La cartographie présentée (fig. 3) montre un stockage convenable de la partie suspecte récente; on administre alors 80 millicuries de radioiode. Aucun incident, si ce n'est un léger œdème, immédiatement après l'administration.

Actuellement (novembre 1952), état général bon, thyroïde de volume normal, myxœdème léger traité par extraits thyroïdiens, ce qui est en faveur du succès temporaire de la thérapeutique.

En ce qui concerne les métastases d'origine thyroïdienne, très rares, il est vrai, notre expérience n'est pas très étendue, mais nous devons cependant rapporter l'échec suivant obtenu :

Mme Y..., cinquante-six ans, a été opérée, il y a cinq ans, d'un goitre. En juin 1951, apparition de douleurs à type scia-

tique, puis en octobre violentes douleurs dans le genou droit. La malade fait une chute et ne peut plus marcher. Région fémorale très douloureuse. Le chirurgien envisage une amputation. Auparavant, une biopsie est pratiquée, qui montre une métastase thyroïdienne au niveau de l'extrémité inférieure du fémur droit. La radiographie met en évidence une raréfaction osseuse très importante, à la limite de la fracture spontanée. Un examen par le radioiode à dose « traceur » est réalisé et fait apparaître une concentration notable du radioélément au niveau de la partie supérieure de sa cicatrice opératoire. (Activité comparable à celle de la thyroïde.) En novembre 1951, administration de 90 millicuries de radioiode.

La malade est revue fin décembre 1951, et une amélioration fonctionnelle semble s'être produite. La malade qui, à son entrée à l'Hôpital, était à la limite de la fracture spontanée, peut maintenant remuer sa jambe avec assez d'aisance. Malheureusement, la radiographie ne confirme pas cette impression. Peu après, les douleurs de type ascendant s'installent dans la cuisse droite et la tumeur augmente de volume. Elle devient pulsatile et présente une importante vascularisation. Devant l'échec du radioiode et malgré ce qu'une amputation présente de non classique dans le cas considéré, elle est réalisée en février 1952. Au cours de l'évolution de la maladie, des clichés pulmonaires fréquents avaient été faits et avaient montré une adénopathie massive sur le champ pulmonaire droit. Actuellement (octobre 1952), l'état général semble conservé, on constate un myxœdème léger traité par extraits thyroïdiens, l'examen pulmonaire radiographique montre une atélectasie du poumon droit à la partie moyenne. A notre avis, ce cas doit être considéré comme un échec.

INTÉRÊT DE LA LOCALISATION PRÉCISE DE L'IODE DANS LA THYROÏDE. CARTOGRAPHIE THYROÏDIENNE

On sait que, dans la glande thyroïde normale, comme dans la thyroïde pathologique, il existe des zones fonctionnelles d'activité variable. On s'attache de plus en plus à l'étude de l'activité de ces parties différentes, dans un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique.

En effet, un nodule en hyperactivité par rapport au tissu thyroïdien environnant ne sera vraisemblablement pas cancéreux, tandis qu'un nodule hypofonctionnel fera penser immédiatement à un néoplasme.

Une étude topographique [54] de la région thyroïdienne permettra aussi de déterminer la dose thérapeutique nécessaire pour traiter un cancer, et, par la suite, elle renseignera sur l'évolution d'un processus néoplasique après intervention ou traitement radiologique.

Seul le tissu thyroïdien présente une réelle affinité pour l'iode; par suite, l'exploration fonctionnelle globale permettra de déceler une thyroïde aberrante ou une métastase thyroïdienne en un point quelconque du corps. On voit donc tout l'intérêt que présente l'établissement de véritables « cartes » thyroïdiennes.

Nous décrirons rapidement la technique et l'appareillage utilisé, et nous donnerons ensuite quelques résultats obtenus au Laboratoire des Radioisotopes de la Fondation Bergonié, Bordeaux [55].

TECHNIQUE

L'appareil constitue les deux faces d'un dièdre rectangle (voir schéma).

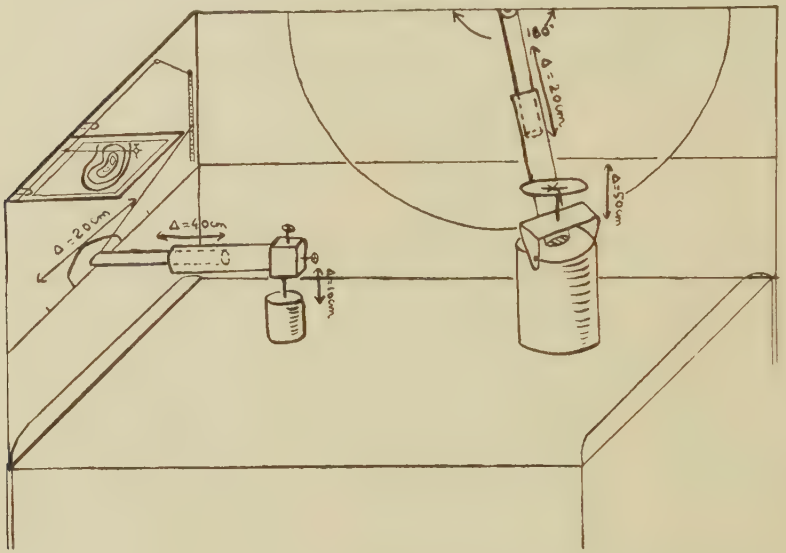


Schéma de principe de l'appareillage pour cartographie thyroïdienne.

Deux châteaux de plomb peuvent successivement venir à la hauteur de la région à étudier :

— Un premier château, équipé d'un compteur de Geiger-Muller Tracerlab T. G. C. 1, non focalisé, peut se mouvoir suivant les trois dimensions. L'amplitude des déplacements est indiquée sur le schéma ci-contre. Il permet de connaître l'activité globale d'une région déterminée;

- Un deuxième château, plus petit, équipé d'un micro-compteur à cathode de plomb pour rayons γ, disposé et orienté comme le recommande Tubiana [54], peut être déplacé suivant des cordonnées trirectangles, au moyen d'un mouvement lent.

A chaque instant, le compteur peut être ramené au contact de la zone étudiée.

Il est possible, avec cet appareillage :

1° De ne mesurer que l'activité d'une zone de tissus correspondant exactement à l'ouverture du collimateur;

2° De n'avoir pas à tenir compte de la loi de l'inverse du carré de la distance pour les mesures donnant le nombre d'impulsions de points successivement examinés.

Le compteur est relié à l'extrémité d'un pantographe dont l'autre extrémité se déplace sur une feuille de papier où l'on repère les diverses positions que l'on donnera au compteur placé au-dessus du cou du patient. Ainsi, on obtient la projection, sur un plan horizontal, des activités des diverses régions de la glande.

Afin de pouvoir explorer la partie la plus haute du cou sans être gêné par le menton, on enlève un côté du collimateur. L'ouverture par où passent les rayons γ est en forme de demi-couronne, afin de ne mesurer que de très petites surfaces.

Si l'on utilisait une ouverture correspondant à la cathode, l'angle solide serait trop grand. La forme en croissant de l'ouverture permet de distinguer deux points distants de 4 mm. En inclinant légèrement le compteur sur la verticale (10° environ), on double la sensibilité. Entre 9° et 10°, la cathode circulaire présente le maximum de sa surface aux rayons γ. Avec un faisceau étroit de 4,7 mm. de diamètre de rayons parallèles, Tubiana [54] obtient les valeurs suivantes :

Pour	0°	450	coups/minute
—	5°	840	—
—	10°	1.060	—
—	15°	980	—
—	20°	790	—

L'exploration donne une projection orthogonale de la région examinée, et la déformation géométrique est pratiquement négligeable, mais le diagramme obtenu chiffre sur

le plan de projection la résultante des activités de tous les plans actifs de la région et le résultat ne permet pas de se faire une idée de la répartition spatiale des volumes. Il est pratiquement impossible, sur le vu d'une cartographie, de savoir si une nappe de tissu normal chevauche une région de tissu hyper ou hypoactif. Cette insuffisance peut être partiellement comblée en réalisant une cartographie « stéréoscopique » : l'examen est pratiqué suivant deux directions perpendiculaires ou faisant entre elles un angle quelconque. Cliniquement, dans des cas complexes, le procédé nous a fourni des renseignements précieux.

RÉSULTATS

Les chiffres portés sur les diagrammes correspondent aux activités exprimées en coups/minute. Nous donnerons d'abord un exemple de cartographie d'un sujet normal (fig. 1 et 2).

M. G..., administration de 80 μc., le 8 juin 1952.

Première cartographie faite le 10 juin 1952.

Deuxième dose « traceur », administration de 80 μc., le 6 juillet 1952.

Deuxième cartographie faite le 8 juillet 1952.

On ne décèle pas de variations dans les courbes isodoses, mais le stockage est accru aux dépens de l'élimination urinaire.

M^me^ Z..., néoplasme (observation rapportée).

Fig. 3. — Dose traceur. On a des limites nettes de l'exérèse chirurgicale pratiquée antérieurement sur le lobe droit et l'isthme.

Fig. 4. — Administration d'une dose thérapeutique de 80 millicuries. Cartographie identique à la première, mais moins bonne définition qu'avec la dose traceur.

Fig. 5. — Nouvelle cartographie quinze jours après. Stockage très affaibli. Quelques points radioactifs dans la région où a eu lieu l'exérèse.

M[lle] D..., quinze ans (résumé d'observation). — Rien de saillant dans les antécédents; apparition, au niveau de la région carotidienne droite, d'une tuméfaction de la taille d'une pièce de deux francs, mobile sur les plans superficiels et située en avant du sterno-cléido-mastoïdien et un travers de doigt au-dessus du sternum. La masse paraît nettement séparée du corps thyroïde dont on sent mal le contour. Pas d'exophtalmie, pas de tremblement, pouls à 70. Administration d'une dose traceur. La cartographie (fig. 6) montre une hyperactivité de toute la région incriminée. Elimination urinaire normale, indique une bonne fixation de l'iode. Il y a dissymétrie à l'avantage du lobe droit, et on pense à un goitre colloïde, diagnostic qui est confirmé par la suite.

Les quelques diagrammes publiés sont assez éloquents pour se passer de commentaires et mettent en évidence d'une manière claire tout l'intérêt qui s'attache à la cartographie thyroïdienne.

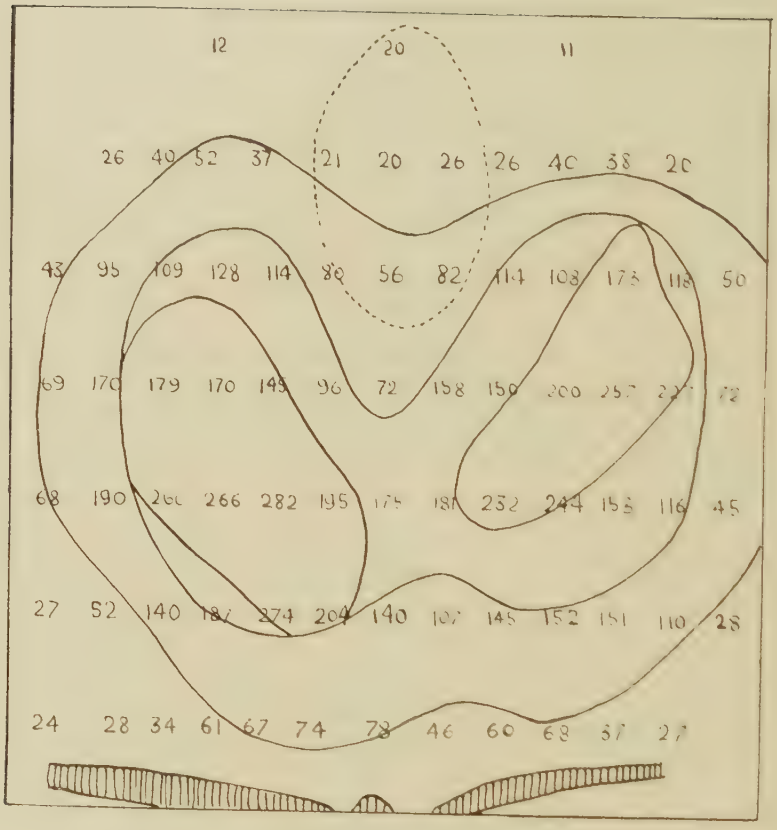

12
20
11
26 40 52 37 21 20 26 26 40 38 20
43 95 109 128 114 80 56 82 114 108 173 118 50
69 170 179 170 145 96 72 158 150 200 257 227 72
68 190 266 266 282 195 175 181 232 244 155 116 45
27 52 140 187 274 204 140 107 145 152 151 110 28
24 28 34 61 67 74 78 46 60 68 57 27

Fig. 1. — M. G...

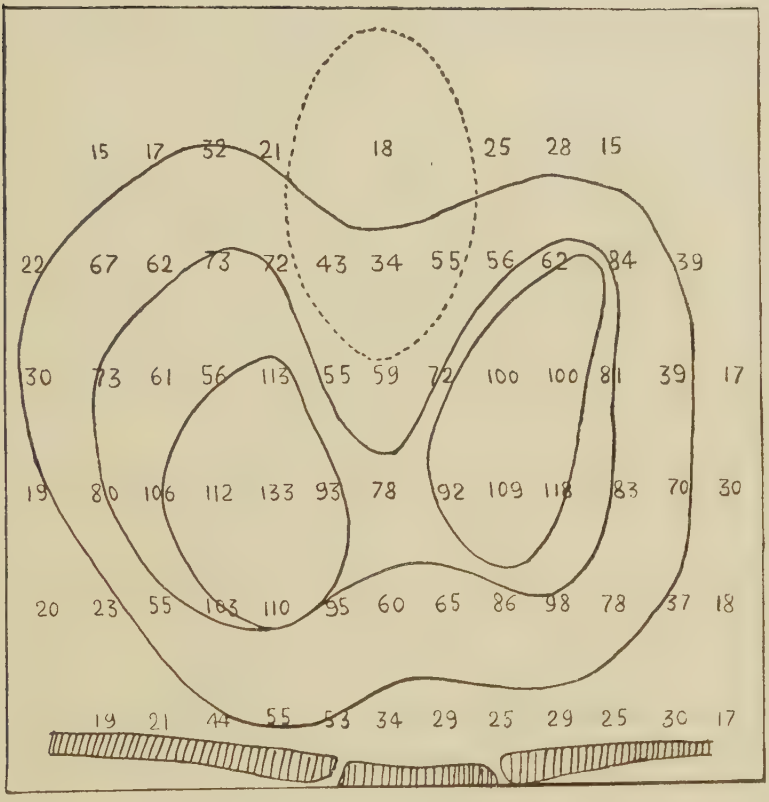

15 17 32 21 18 25 28 15
22 67 62 73 72 43 34 55 56 62 84 39
30 73 61 56 113 55 59 72 100 100 81 39 17
19 80 106 112 133 93 78 92 109 118 83 70 30
20 23 55 163 110 95 60 65 86 98 78 37 18
19 21 44 55 53 34 29 25 29 25 30 17

Fig. 2. — M. G...

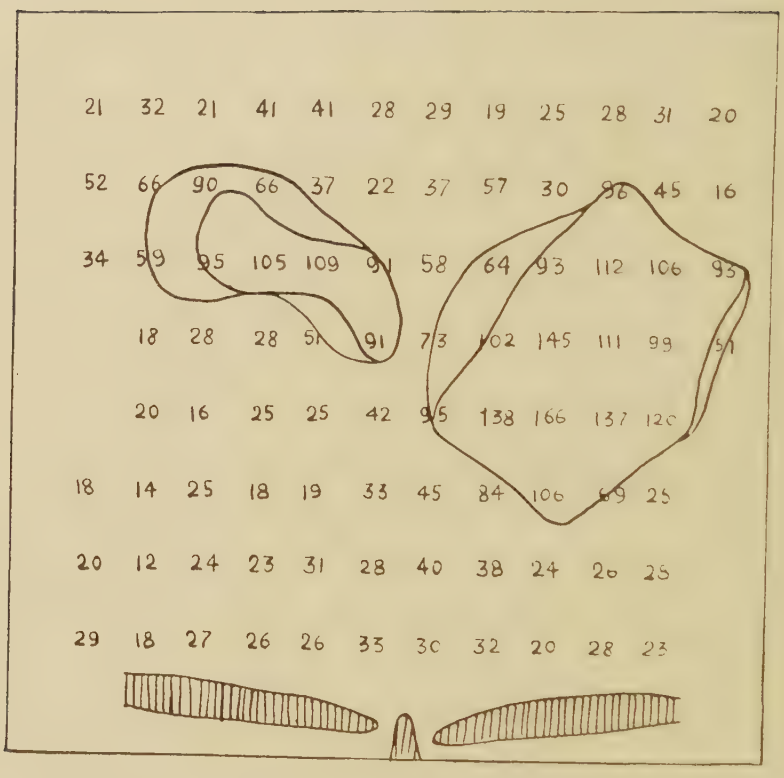

21 32 21 41 41 28 29 19 25 28 31 20
52 66 90 66 37 22 37 57 30 45 16
34 59 95 105 109 58 64 93 112 106
18 28 28 91 73 102 145 111 99
20 16 25 25 42 138 166 137
18 14 25 18 19 33 45 84 106 69 25
20 12 24 23 31 28 40 38 24 26 28
29 18 27 26 26 33 30 32 20 28 23

Fig. 3. — M^me^ Z...

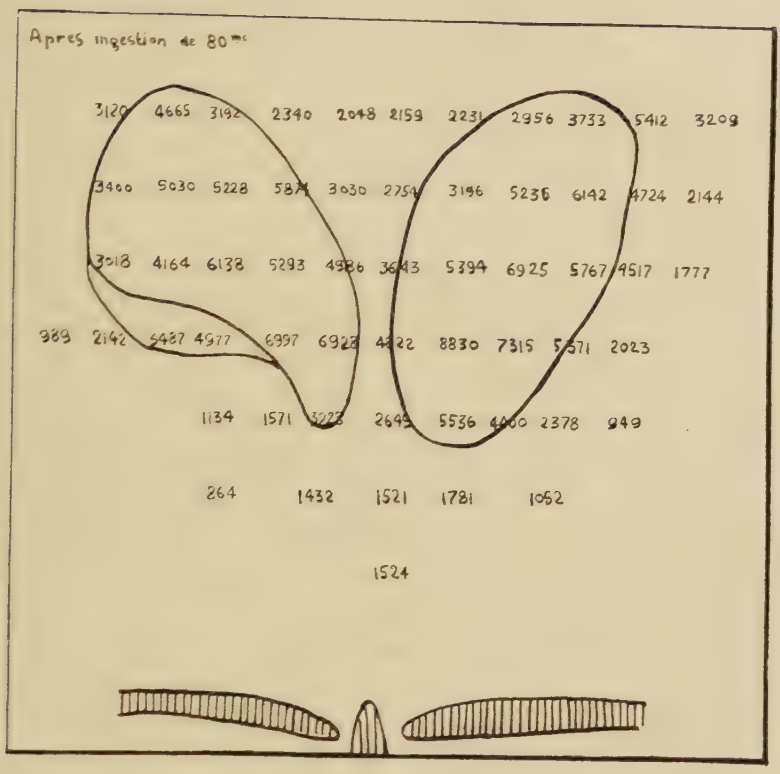

Apres ingestion de 80mc
3120 4665 3192 2340 2048 2159 2231 2956 3733 5412 3209
3400 5030 5228 5831 3030 2754 3196 5236 6142 4724 2144
3018 4164 6138 5293 4986 3643 5394 6925 5767 4517 1777
989 2142 5487 4977 6997 6923 4822 8830 7315 5571 2023
1134 1571 3223 2649 5536 4400 2378 949
264 1432 1521 1781 1052
1524

FIG. 4. — Mme Z...

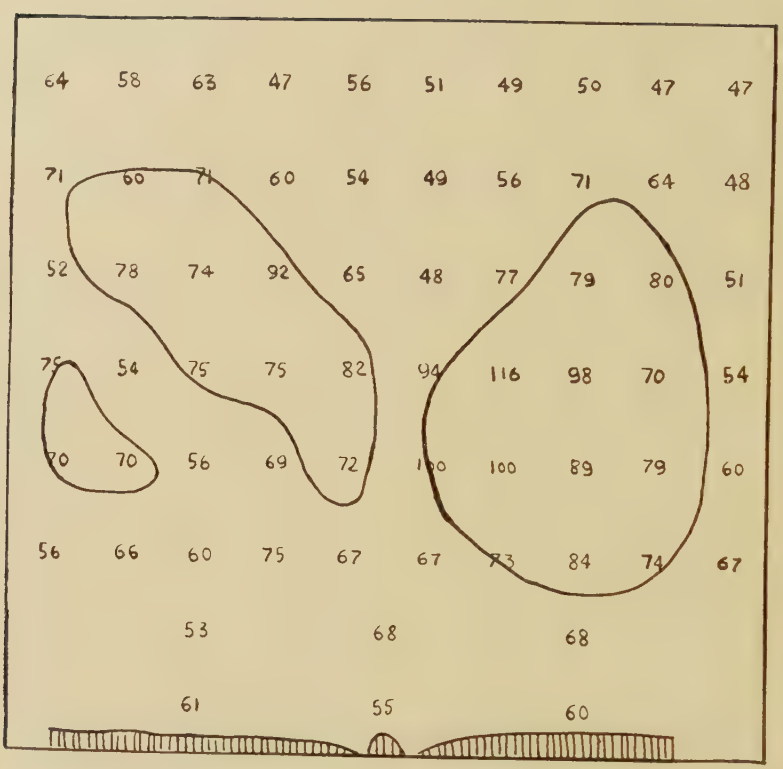

64 58 63 47 56 51 49 50 47 47
71 60 71 60 54 49 56 71 64 48
52 78 74 92 65 48 77 79 80 51
75 54 75 75 82 94 116 98 70 54
70 70 56 69 72 100 100 89 79 60
56 66 60 75 67 67 73 84 74 67
53 68 68
61 55 60

Fig. 5. — Mme Z...

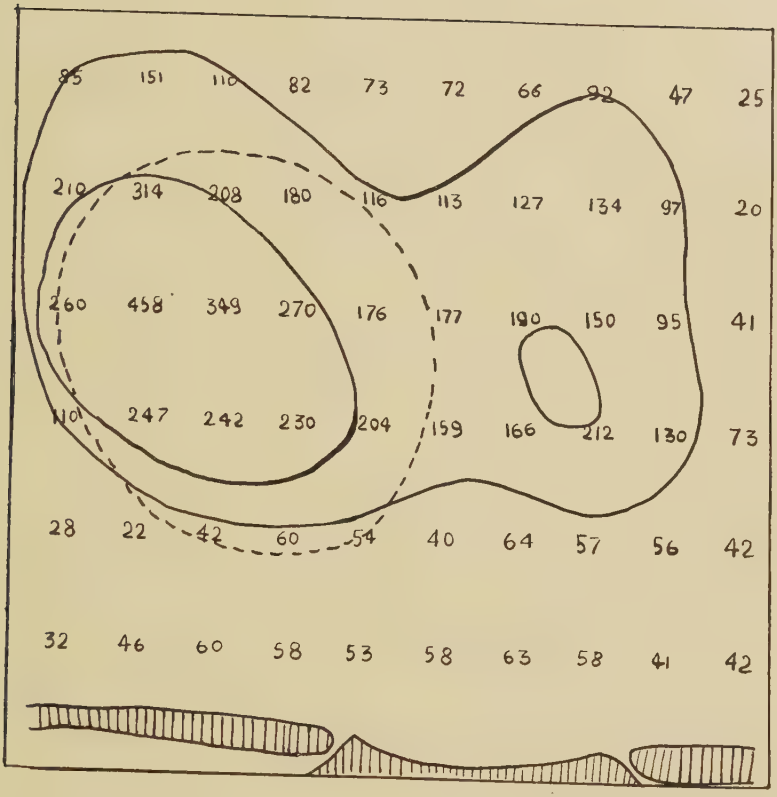


FIG. 6. — M^{119} D...

(En pointillé : région hyperactive associée à un nodule.)

CONCLUSIONS

I. — L'intérêt majeur de l'iode 131, dans tous les problèmes de biochimie et de physiologie thyroïdienne, est mis en évidence, et une revue des travaux modernes est faite.

II. — Pour la thérapeutique, son utilisation est examinée dans le cas des thyréotoxicoses et des néoplasmes thyroïdiens.

III. — Les avantages de la localisation précise de l'iode dans la thyroïde, au moyen des dispositifs de cartographie thyroïdienne, sont soulignés.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
P. BLANQUET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 3 Novembre 1952.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kendal (E. C.). — *J. Biol. Chem.*, 1915, **20,** 501.
2. Harington (C. R.) & Barger (G.). — *Biochem. J.*, 1927, **21,** 169.
3. Lerman (J.). — *J. Clin. Invest.*, 1940, **19,** 555.
4. Trevorrow (V.). — *J. Biol. Chem.*, 1939, **127,** 737.
5. Taurog (A.) & Chaïkoff (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, **176,** 639.
6. Laidlaw (J. C.). — *Nature London*, 1949, **164,** 927.
   Taurog (A.), Chaïkoff (I. L.) & Tong (W.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **184,** 99.
   Gross (J.), Leblond (C. P.), Franklin (A. E.) & Quastel (J. H.). — *Science*, 1950, **111,** 605.
   Rall (J. E.). — *J. Clin. Endocrinol*, 1950, **10,** 996.
   Rosenberg (I. N.). — *J. Clin. Invest.*, 1951, **30,** 1.
   Gross (J.) & Pitt-Rivers (R.). — *Lancet*, 1951, **2,** 766.
7. Roche (J.), Lissitzky (S.) & Michel (R.). — *C. R. A. S.*, 1952, **234,** 1228.
8. Roche (J.), Jutisz (M.), Lissitzky (S.) & Michel (R.). — *Biochim. et Biophys. Acta*, 1951, **7,** 257.
9. Gross (J.) & Pitt-Rivers (R.). — *Lancet*, 1952, **1,** 439.
10. Gross (J.) & Pitt-Rivers (R.). — *Lancet*, 1952, **1,** 593.
11. Salter (W. T.). — *Ann. New-York, Acad. Sc.*, 1949, **50,** 358.
    Taurog (A.) & Chaïkoff (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1948, **176,** 639.
    Gordon (A. H.), Gross (J.), O'Connor (D.) & Pitt-Rivers (R.). — *Nature London*, 1952, **169,** 19.
12. Vander Lann (W. P.) & Greer (M. A.). — *Endocrinology*, 1950, **47,** 36.
13. Michel (R.). — *Symp. Horm. Prot.*, 1952, **74.**
14. Leblond (C. P.) & Gross (J.). — *Endocrinology*, 1948, **43,** 306.
15. Fink (K.) & Fink (R. M.). — *Science*, 1948, **108,** 358.
    Tishkoff (G. H.), Bennett (R.), Bennett (V.) & Miller (L. L.). — *Science*, 1949, **110,** 452.
    Roche (J.), Lissitzky (S.) & Michel (R.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1951, **232,** 2047.

16. Blanquet (P.), Stoll (R.), Capot (L.) & Maraud (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, sous presse.
17. Gross (J.) & Leblond (C. P.). — *Endocrinology*, 1951, **48**, 714.
18. Mann (W.), Leblond (C. P.) & Warren (S. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1942, **142**, 905.
Taurog (A.) & Chaïkoff (I. L.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **169**, 45.
19. Dempsey (E. W.). — *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1949, **50**, 336.
20. Roche (J.), Lissitzky (S.), Michel (O.) & Michel (R.). — *C. R. A. S.*, 1951, **232**, 357.
21. Gross (J.) & Leblond (C. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, **184**, 489.
Gross (J.) & Leblond (C. P.). — *Proc. Soc. Exp. Biol., New-York*, 1951, **76**, 686.
22. Myant (N. B.) & Pochin (E. E.). — *Clin. Sci.*, 1950, **9**, 421.
23. Courrier (R.), Horeau (A.), Marois (M.) & Morel (F.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 935.
24. Gross (J.) & Schwartz (S.). — *Cancer Res.*, 1951, **11**, 614.
25. Clayton (J. C.), Free (A. A.), Page (J. E.), Somers (G. F.) & Woollett (E. A.). — *Biochem. J.*, 1950, **46**, 598.
26. Courrier (R.), Horeau (A.), Marois (M.) & Morel (F.). — *C. R. A. S.*, 1951, **232**, 776.
27. Harper (E. O.) & Mattis (P. A.). — *Fed. Proc.*, 1950, **9**, 282.
Harper (E. O.) & Mattis (P. A.). — *Fed. Proc.*, 1951, **10**, 306.
28. Gross (J.) & Leblond (C. P.). — *J. Biol. Chem.*, 1947, **171**, 309.
29. Hamilton (J. G.) & Soley (M. H.). — *Amer. J. Physiol.*, 1939, **127**, 557.
Hamilton (J. G.) & Soley (M. H.). — *Amer. J. Physiol.*, 1940, **131**, 135.
30. Hamilton (J. G.), Soley (M. H.), Reilly (W. A.) & Eichorn (K. B.). — *Amer. J. Dis. Child.*, 1943, **66**, 495.
31. Oddie (T. H.). — *Brit. J. Radiol.*, 1949, **22**, 261.
32. Astwood (E. B.) & Stanley (M. M.). — *West. J. Surg.*, 1947, **55**, 625.
33. Myant (N. B.), Pochin (E. E.) & Goldie (E. A. G.). — *Clin. Sci.*, 1949, **8**, 135.
34. Foote (J. B.) & Mac Lagan (N. F.). — *Lancet*, 1951, **1**, 868.
35. Stanley (M. M.) & Astwood (E. B.). — *Endocrinology*, 1948, **42**, 107.
36. Keating (F. R. Jr.), Power (H.), Berkson (J.) & Haines (S. F.). — *J. Clin. Invest.*, 1947, **26**, 1138.
37. Myant (N. B.). — *Brit. Med. Bull.*, 1952, **8**, 2-3, 141.
38. Myant (N. B.) & Pochin (E. E.). — *Proc. R. Soc. Med.*, 1949, **42**, 959.

39. Vander Laan (W. P.) & Swenson (O.). — *New Engl. J. Med.*, 1947, **236**, 236.
40. Dunlop (D. M.) & Rolland (C. F.). — *Proc. R. Soc. Med.*, 1950, **43**, 937.
41. Quimby (E. H.) & Werner (S.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1949, **140**, 1046.
42. Hamilton (J. G.), Soley (M. H.) & Eichorn (K. B.). — *Univ. Calif. Publ. Pharmacol.*, 1940, **1**, 339.
43. Keston (A. S.), Ball (R. P.), Frantz (V. K.) & Palmer (W. W.). *Science*, 1942, **95**, 362.
44. Seidlin (S. M.), Marinelli (L. D.) & Oshry (E.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1946, **132**, 838.
45. Seidlin (S. M.), Rossman (I.), Oshry (E.) & Siegel (E.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, **9**, 1122.
46. Frantz (V. K.), Larsen (W. G.) & Jaretzki (A.). — *J. Clin. Endocrinol.*, 1950, **10**, 1084.
47. Freedberg (A. S.). — *J. Amer. Med. Ass.*, 1950, **144**, 16.
48. Marinelli (L. D.), Foote (F. W.), Hill (R. F.) & Hocker (A. F.). — *Amer. J. Röntgenol.*, 1947, **58**, 17.
49. Pochin (E. E.). — *Lancet*, 1950, 2, **41**, 84.
50. Walton (R. J.). — *Brit. J. Radiol.*, 1950, **23**, 559.
51. Paterson (R.). — *Brit. J. Radiol.*, 1950, **23**, 553.
52. Paterson (R.), Warrington (H. C.) & Gilbert (C. W.) — *Brit. Med. Bull.*, 1952, **8**, 2-3, 154.
53. Tubiana (M.). — Isotopes radioactifs en médecine et en biologie. Masson, édit., 1950.
54. Tubiana (M.) & Sue (P.). — Intérêt médical de l'examen topographique de la thyroïde par mesure externe du radioiode. *Presse Médicale*, 1951, **59**, 1027-1029.
55. Blanquet (P.), Lachapèle (A. P.) & Capot (L.). — Description d'un dispositif de cartographie thyroïdienne. *Journ. Méd. Bordeaux*, 1952, **9**, 792.

Bordeaux. — Impr. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.